

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : 2 601 670
Le n° d'usage que pour les
commandes de reproduction
②1 N° d'enregistrement national : 86 10423

⑤1 Int Cl° : C 07 C 33/24, 33/26, 33/28, 57/42, 69/616,
69/618, 131/08, 49/796; A 61 K 31/045, 31/12, 31/15,
31/185, 31/235, 7/06.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 17 juillet 1986.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 3 du 22 janvier 1988.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Groupement d'intérêt économique dit :
CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATO-
LOGIQUES (ICIRD) — FR.

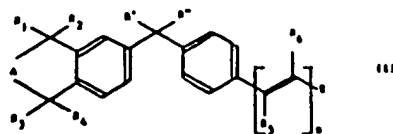
⑦2 Inventeur(s) : Jean Maignan, Gérard Lang, Gérard Malle,
Serge Restle et Braham Shroot.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Nony et Cie.

⑤4 Nouveaux dérivés bicycliques aromatiques, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine et
vétérinaire et en cosmétique.

⑤7 Composés de formule :



La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés bicycliques aromatiques, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine et vétérinaire et en cosmétique.

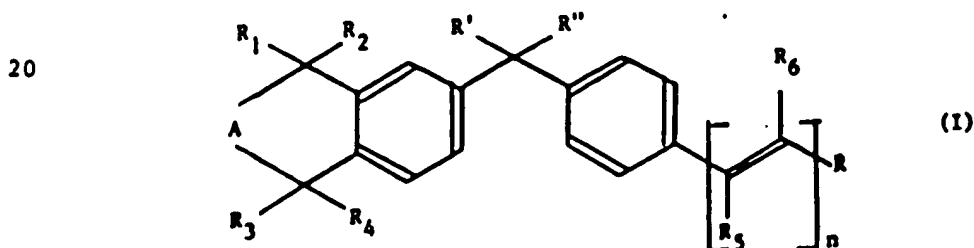
5 Les composés selon l'invention présentent une activité dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation-prolifération) et d'affec-
tions dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou
immunoallergique et dans le traitement des maladies de dégénérescence du
10 tissu conjonctif, ainsi qu'une activité anti-tumorale.

En outre ces composés peuvent être utilisés dans le traitement de l'atopie qu'elle soit cutanée ou respiratoire et du psoriasis rhumatoïde.

Ces composés présentent également une bonne activité sur les germes impliqués dans l'acné.

15 Enfin, ils trouvent une application dans le domaine ophtalmologique notamment dans le traitement des cornéopathies.

Les dérivés bicycliques aromatiques selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale suivante:



dans laquelle:

25 n est 0 ou 1,

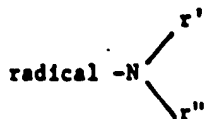
R' représente un atome d'hydrogène, un radical OH, un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical acyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

30 R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

ou R' et R'', pris ensemble forment un radical oxo (=O), méthano (=CH₂) ou hydroxyimino (=N-OH).

R représente le radical $-\text{CH}_2\text{OH}$ ou le radical $-\text{COR}_7$,

R_7 représentant un atome d'hydrogène, le radical $-\text{OR}_8$ ou le

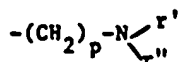


5

R_8 représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, monohydroxyalkyle,

polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste d'un sucre ou encore le radical

10



p étant 1, 2 ou 3 et r' et r'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical monohydroxyalkyle éventuellement interrompu par un hétéroatome,

15

un radical polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou benzyle éventuellement substitué(s), un reste d'acide aminé ou de sucre aminé ou pris ensemble forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle,

A représente un radical méthylène ou diméthylène, substitués ou non par un radical alkyle inférieur,

20

R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R_1 et R_3 pris ensemble pouvant former un radical méthylène ou diméthylène, lorsque A représente un radical diméthylène,

25

R_5 et R_6 représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et les sels desdits composés ainsi que leurs isomères optiques et géométriques.

Par radical alkyle inférieur on doit entendre un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

30

Parmi les radicaux alkyles inférieurs et ceux ayant jusqu'à 20 atomes de carbone on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle,

butyle, tertio-butyle, éthyl-2 hexyle, isooctyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

Par radical monohydroxyalkyle on doit entendre un radical ayant 2 à 6 atomes de carbone notamment un radical hydroxy-2 éthyle, hydroxy-2 propyle ou hydroxy-2 éthoxyéthyle.

Par radical polyhydroxyalkyle, on doit entendre un radical contenant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tels que les radicaux dihydroxy-2,3 propyle, dihydroxy-1,3 propyl-2 ou le reste du pentaérythritol.

Comme radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone on peut citer le radical méthoxy, isopropoxy, butoxy ou tert-butoxy.

Par radical aryle, on doit entendre un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, -OH, -NO₂, un radical alkyle inférieur, un radical trifluorométhyle ou une fonction acide carboxylique.

Comme radical aralkyle préféré on peut citer le radical benzyle ainsi que le radical phénéthyle.

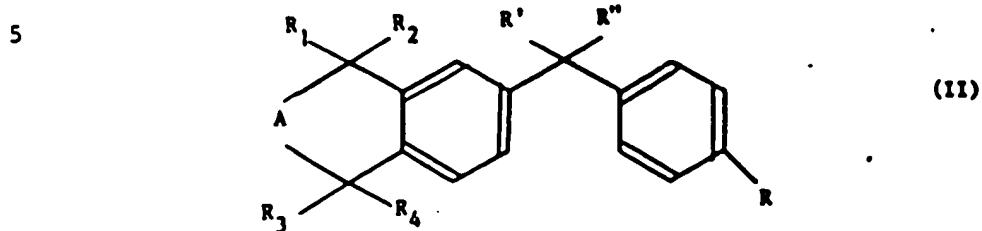
Par reste d'un sucre, on doit entendre un reste dérivant par exemple du glucose, du mannose, de l'érythrose ou du galactose.

Parmi les restes de sucres aminés on peut citer ceux dérivant de glucosamine, de galactosamine, de mannosamine ou de la méglumine.

Lorsque les radicaux r' et r" pris ensemble forment avec l'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle, celui-ci est de préférence un radical pipéridino, pipérazino, morpholino, pyrrolidino ou (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino.

Quand les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, il peut s'agir soit de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou encore de zinc, ou d'une amine organique lorsqu'ils comportent au moins une fonction acide libre, soit de sels d'un acide minéral ou organique notamment de chlorhydrate, de bromhydrate ou de citrate lorsqu'ils comportent au moins une fonction amine.

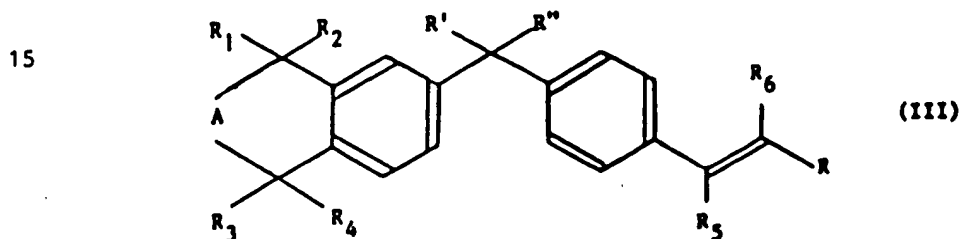
En fonction de la formule (I) ci-dessus, les composés de la présente demande peuvent être soit des dérivés bicycliques benzoïques de formule II soit des dérivés bicycliques cinnamiques de formule III:



10

dans laquelle:

A, R, R₁ à R₄, R' et R'' ont les mêmes significations que celles données ci-dessus pour la formule I.



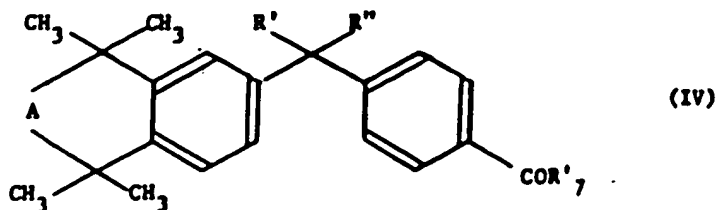
20

dans laquelle:

A, R, R₁ à R₆, R' et R'' ont les mêmes significations que celles données pour la formule I.

Parmi les composés des formules II et III particulièrement préférés selon l'invention, on peut citer ceux correspondant aux formules IV et V suivantes:

25



30

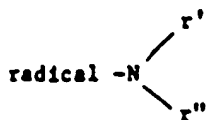
dans laquelle:

A représente le radical $\text{CH}_3\text{-CH}$ ou le radical diméthylène,

R' représente un radical OH et R'' représente un atome d'hydrogène ou R' et R'', pris ensemble, forment un radical oxo (=O),

et R'₈ représente un atome d'hydrogène, le radical -OR'₈ ou le

5

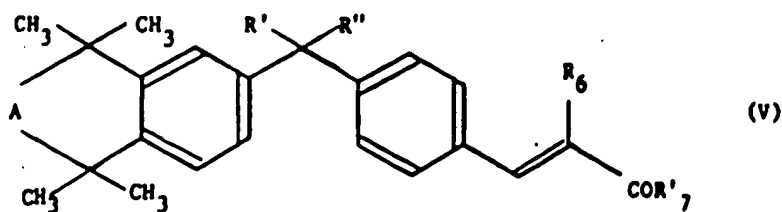


R'₈ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

10

r' représentant un atome d'hydrogène et r'' représentant un radical alkyle inférieur ou un radical phényle substitué ou r' et r'' pris ensemble forment un radical (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérasino..

15



dans laquelle:

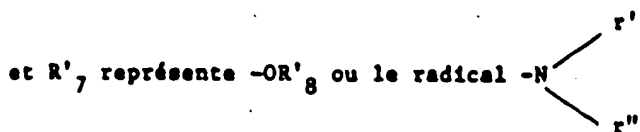
A représente le radical $\text{CH}_3\text{-CH}$ ou le radical diméthylène,

20

R' représente un radical OH et R'' un atome d'hydrogène ou R' et R'', pris ensemble, forment un radical oxo (=O),

R₆ représente un atome hydrogène ou un radical méthyle,

25



R'₈ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

r' représentant un atome d'hydrogène et r'' représentant un radical alkyle inférieur.

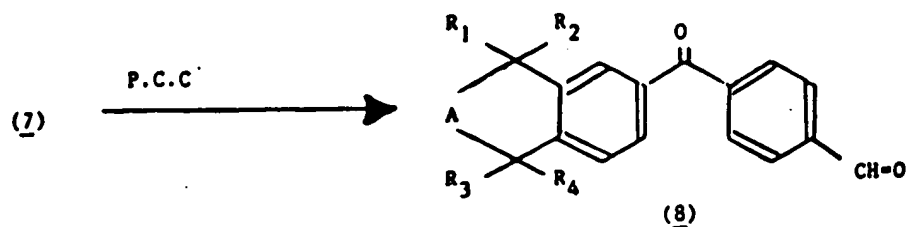
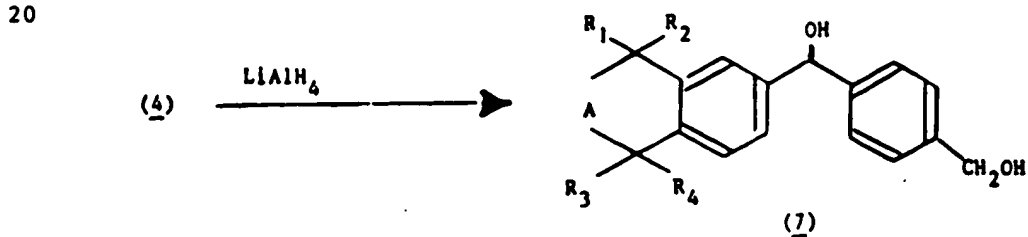
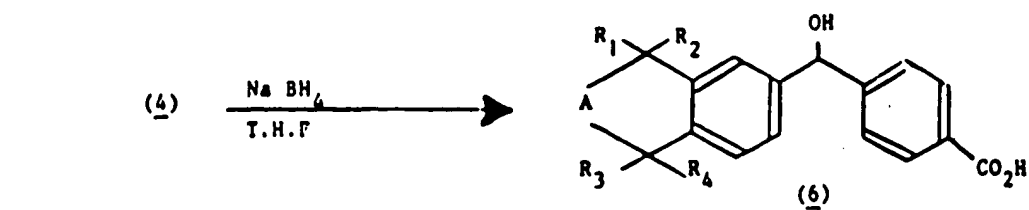
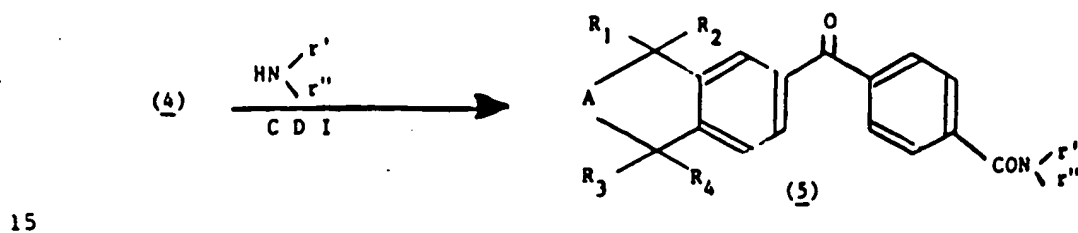
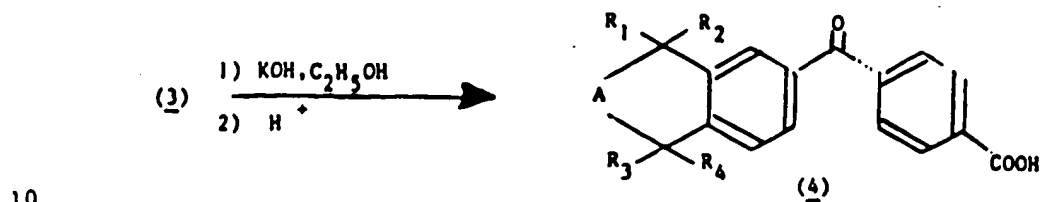
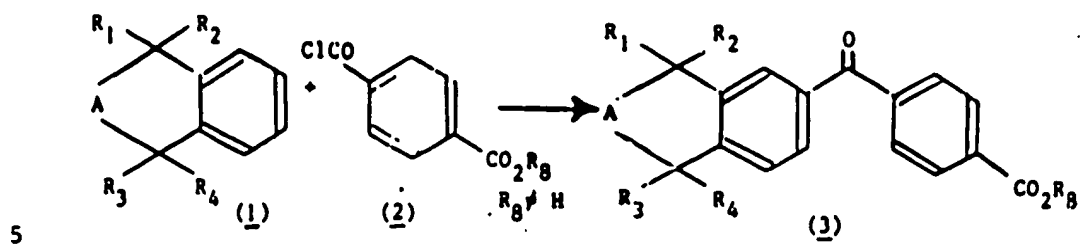
30

Parmi les composés de formule (I) selon l'invention on peut notamment citer:

- (1) le (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
carbonyl-4 benzoate de méthyle,
- (2) l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
carbonyl-4 benzoïque,
- 5 (3) le (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4
benzaldéhyde,
- (4) le (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
carbonyl-4 benzaldéhyde,
- 10 (5) le (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoate de
méthyle,
- (6) l'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4
benzoïque,
- (7) le (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzaldéhyde,
- (8) le (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5)-1 (hydroxyméthyl-4
15 phényl)-1 méthanol,
- (9) l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
hydroxyméthyl-4 benzoïque,
- (10) l'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4
benzoïque,
- 20 (11) le (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoate
de méthyle,
- (12) le N-éthyl (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8
naphtyl-2) carbonyl-4 benzamide,
- (13) le N-éthyl (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4
25 benzamide,
- (14) le trans (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
carbonyl-4 cinnamate d'éthyle,
- (15) l'acide trans (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
carbonyl-4 cinnamique,
- 30 (16) le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
carbonyl-4 cinnamate d'éthyle,

- (17) 1'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamique.
- (18) le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 α -méthyl cinnamate d'éthyle.
- 5 (19) 1'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 α -méthyl cinnamique.
- (20) le trans (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 α -méthyl cinnamate d'éthyle.
- (21) 1'acide trans (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4
- 10 α -méthyl cinnamique.
- (22) le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 α -méthyl cinnamate d'éthyle.
- (23) 1'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 α -méthyl cinnamique.
- 15 (24) le N-éthyl trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 α -méthyl cinnamide.
- (25) le N-éthyl trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 α -méthyl cinnamide.
- (26) le N-éthyl trans (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 α -méthyl cinnamide.
- 20 (27) le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamate d'éthyle.
- (28) 1'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamique.
- 25 (29) 1'(hydroxy-2 éthyl)-4'piperazino (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzamide.
- (30) le N-(dinitrofluorométhyl-3,5 phényl-1) (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzamide.
- La présente invention a également pour objet le procédé de prépara-
- 30 tion des composés de formule (I).

Ces composés peuvent être obtenus selon différentes méthodes en fonction de leur structure. Les composés de formule (II) peuvent par exemple être avantageusement préparés selon le schéma réactionnel suivant:



Le chlorure d'acide alkoxycarbonyl-4 benzoïque-2 (2) est obtenu au départ d'un paraformyl benzoate d'alkyle qui est oxydé en acide correspondant à l'aide d'un réactif de Jones puis transformé en chlorure d'acide par action de chlorure de thionyle selon la méthode classique de préparation des chlorures d'acides.

Parmi les produits de départ de formule (1) la tétraline et l'indane sont des produits commerciaux. Le tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtalène (ou tétraméthyl-5,5,8,8 tétraline) est préparé suivant la méthode décrite par H.Q. BRUSON ET J.W. KROGER, J. Am. Chem. Soc., 62, 36-44 (1940). Le méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtalène est obtenu selon la méthode décrite dans J. Org. Chem. 32, 893-901 (1967). Le pentaméthyl-1,1,2,3,3 indane et le tétraméthyl-1,1,3,3 indane sont obtenus selon les méthodes décrites dans le brevet français 1.392.804.

La réaction de condensation du chlorure d'acide alkoxycarbonyl-4 benzoïque-2 (2) sur le composé aromatique bicyclique (1) est effectuée dans les conditions habituelles de la réaction de Friedel-Crafts, c'est-à-dire en présence de chlorure d'aluminium ou de chlorure stanneux anhydre dans du dichloro-1,2 éthane à une température comprise entre 0° et 25°C sous agitation.

A partir du céto-ester (3) on accède par saponification au céto-acide correspondant (4) qui peut ensuite être transformé en amide de

formule (5) par action d'une amine de formule NH $\begin{matrix} \nearrow r' \\ \searrow r'' \end{matrix}$ (r' et r'' ayant les

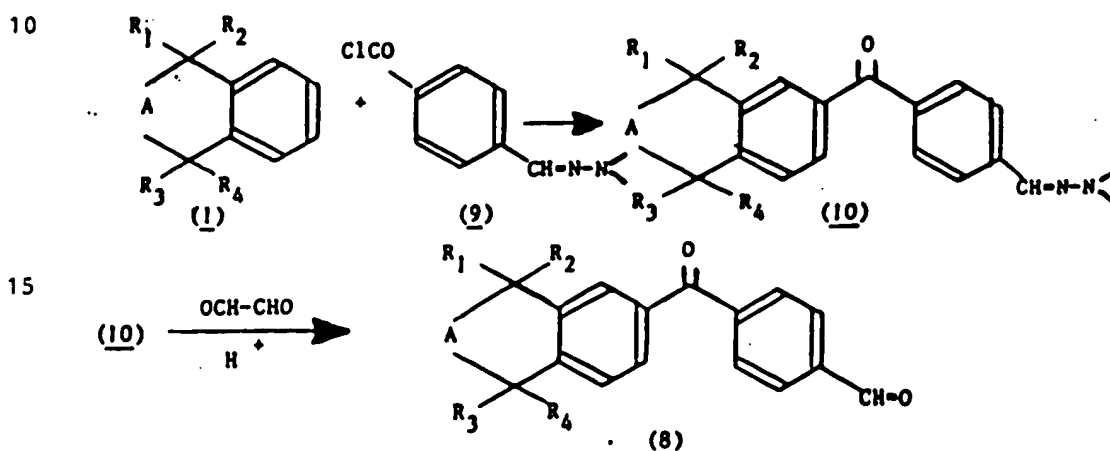
mêmes significations que données ci-dessus) en présence de N,N'-carbonyl diimidazole (CDI).

Lorsque R_g représente un radical monohydroxy ou polyhydroxy-alkyle, il est préférable de préparer le céto-acide (4) à partir de l'ester méthylique (3) (R_g-CH₃) et ensuite d'estérifier le céto-acide ainsi obtenu en céto-ester de l'alcool mono ou polyhydrique choisi selon les méthodes connues.

A partir du céto-acide (4) la réduction par le borohydrure de sodium dans un solvant organique tel que le T.H.F permet d'obtenir l'alcool secondaire (6) et la réduction par l'hydruure de lithium aluminium du céto-acide (4) permet d'accéder au diol (7).

5 Par oxydation du diol (7) par le chlorochromate de pyridinium (PCC) on accède au céto-aldéhyde (8).

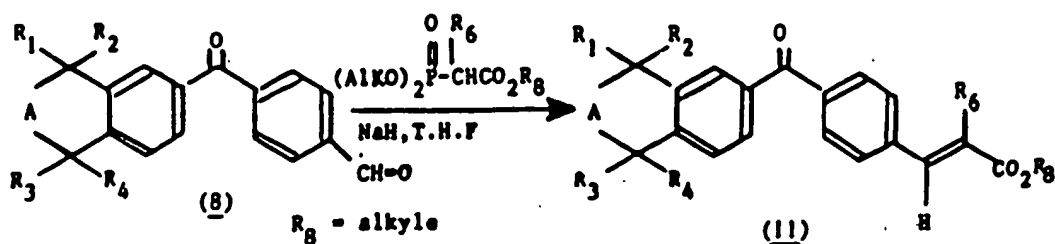
Le céto-aldéhyde (8) qui constitue également un intermédiaire pour la préparation des composés de formule (III) peut être également obtenu selon le schéma réactionnel suivant:



20 Cette méthode consiste à réaliser une réaction de condensation du chlorure d'acide (9), dont la fonction aldéhyde a été préalablement protégée par formation d'une diméthylhydrazone, sur le composé aromatique bicyclique (1) dans les mêmes conditions que celles décrites ci-dessus pour la condensation du chlorure d'acide (2).

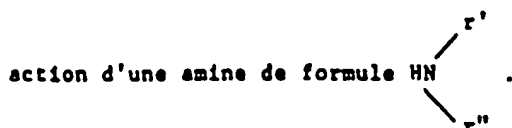
25 La fonction aldéhyde de la benzophénone obtenue (10) est ensuite libérée par échange avec le glyoxal pour conduire avec un bon rendement au céto-aldéhyde (8).

Les céto-aldéhydes (8) sont des produits de départ particulièrement utiles pour la synthèse des composés de formule (III) selon le schéma réactionnel suivant:

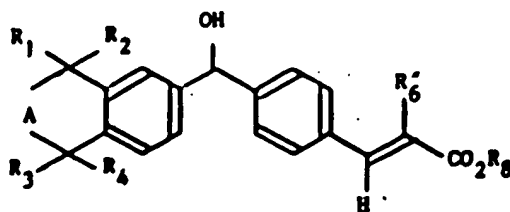
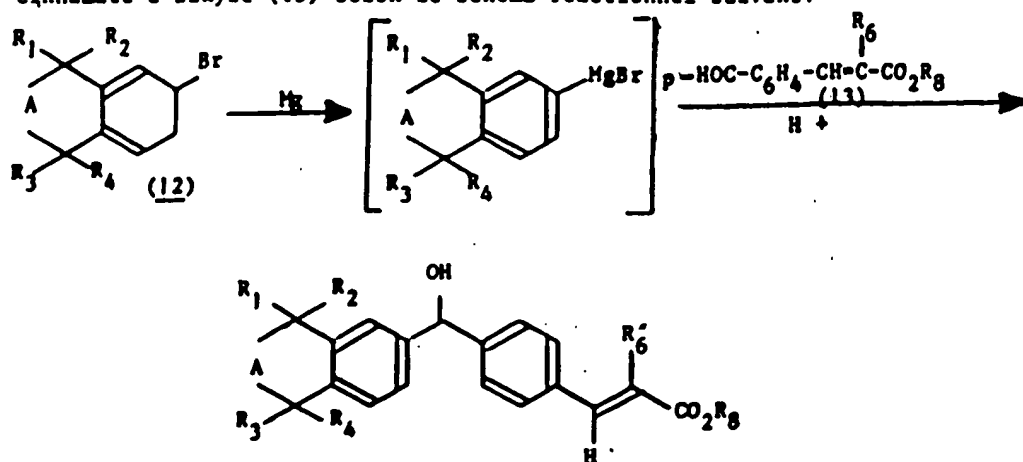


La réaction de Wittig-Horner du céto-aldéhyde (8) avec le phosphonoacétate, substitué ou non, est réalisée en présence d'hydrure de sodium dans un solvant organique tel que le T.H.F.

Le céto-ester insaturé (11) obtenu peut ensuite être transformé comme précédemment en acide correspondant puis en amide par



Les hydroxy-acides de formule (6) et hydroxy-esters (6') des composés de formule (III) peuvent être obtenus par réaction d'un organomagnésien préparé à partir du dérivé bromé (12) sur un formyl-4 cinnamate d'alkyle (13) selon le schéma réactionnel suivant:



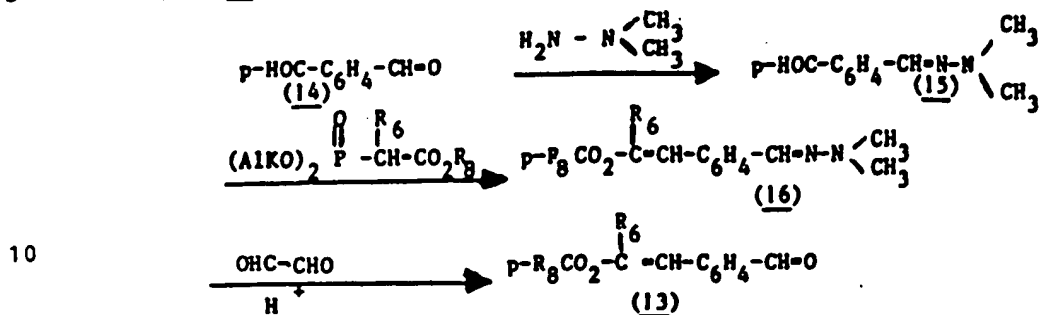
(6, R₈=H)

(6', R₈=alkyle)

Les formyl cinnamates d'alkyle (13) sont obtenus à partir du cétéptalaldéhyde (14) commercial, une des fonctions aldéhydes étant protégée-

gée sous forme de diméthylhydrazone. L'aldéhyde (15) ainsi obtenu est ensuite condensé sur un phosphonoacétate d'alkyle dans les conditions de la réaction de Wittig-Horner et la fonction aldéhyde protégée est alors libérée en milieu acide par échange avec le glyoxal pour obtenir le formyl cinnamate d'alkyle (13).

5



10

Les composés selon l'invention dans lesquels $\text{R}'=\text{R}''=\text{H}$ sont obtenus par réduction au zinc des dérivés cétoniques dans l'acide acétique en présence d'acide chlorhydrique.

15

Les réactions de réduction du carbonyle doivent bien entendu être compatibles avec la nature du groupement R. Il peut être souhaitable d'en assurer la protection éventuelle, toutefois la réduction du carbonyle ne soulève aucune difficulté lorsque $\text{R}=\text{CO}_2\text{H}$.

20

Les dérivés acyloxy des composés de formule (I) ($\text{R}'=\text{acyloxy}$ $\text{C}_1\text{-C}_4$ et $\text{R}''=\text{H}$) sont obtenus en faisant réagir une forme activée d'acide, tel qu'un anhydride ou un chlorure d'acide sur un composé selon l'invention dans lequel $\text{R}'=\text{OH}$ et $\text{R}''=\text{H}$.

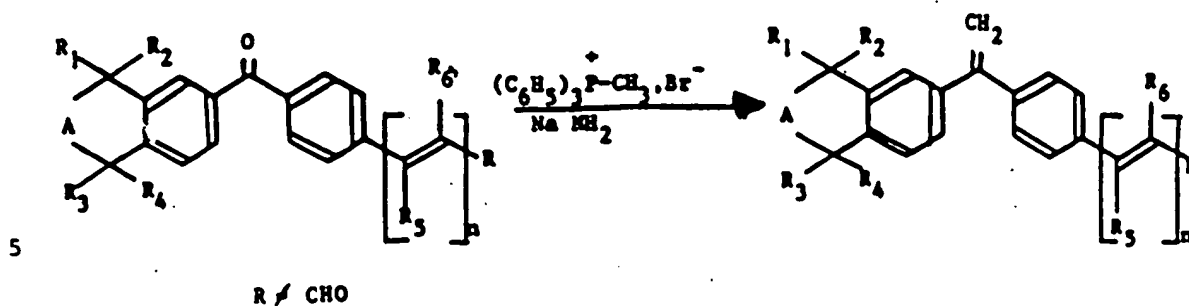
25

Les dérivés alkoxy des composés de formule (I) ($\text{R}'=\text{alkoxy}$ $\text{C}_1\text{-C}_4$ et $\text{R}''=\text{H}$) sont de même obtenus à partir des composés de formule (I) ($\text{R}'=\text{OH}$ et $\text{R}''=\text{H}$) selon les méthodes connues.

Pour la préparation des dérivés acyloxy et alkoxy il est préférable que le radical R soit une fonction ester, acide ou amide.

30

Les composés de formule (I) dans laquelle R' et $\text{R}''=\text{méthano}$ ($\text{CH}_2=$) sont obtenus par réaction de Wittig selon le schéma réactionnel suivant:



Les composés de formule (I) dans laquelle R' et R''=hydroxyimino (=N-OH) sont obtenus par action de l'hydroxylamine sur les composés carbonylés correspondants.

10 La présente invention a également pour objet, à titre de médicament, les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

Ces composés sont actifs dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction, par "tape stripping", chez le rat nu [M. Bouclier et al. Dermatologica 169 n°4 (1984)]. Ce test est admis
15 comme mesure d'une action antiproliférative.

Ces composés conviennent particulièrement bien pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation-prolifération) ainsi que les affections dermatologiques, ou autres, à composante inflammatoire et/ou immunoallergique notamment:

20 - les acnés vulgaires, comédoniennes ou polymorphes, les acnés séniles, solaires, et les acnés médicamenteuses ou professionnelles.

- les formes étendues et/ou sévères de psoriasis, et les autres troubles de la kératinisation, et notamment les ichtyoses et états ichtyosiformes,

25 - la maladie de Darier,
- les kératodermies palmo-plantaires,
- les leucoplasies et états leucoplasiformes, le lichen plan,
- toutes proliférations dermatologiques bénignes ou malignes, sévères ou étendues.

Ils sont également actifs dans le traitement des tumeurs, du psoriasis rhumatoïde, des atopies cutanées ou respiratoires ainsi que de certains problèmes ophtalmologiques relatifs aux cornéopathies.

5 Ces composés présentent également une bonne activité sur les germes impliqués dans l'acné.

La présente invention a donc également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, ou un de ses sels, ou un de ses isomères optiques ou géométriques.

10 La présente invention a donc aussi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse, destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, caractérisée par le fait qu'elle comporte, dans un support pharmaceutique acceptable, au moins un composé de formule (I) et/ou un de ses sels et/ou un de ses isomères optiques ou géométriques.

15 Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 2µg/kg à 2mg/kg de poids corporel.

Comme support des compositions, on peut utiliser tout support conventionnel, le composé actif se trouvant soit à l'état dissous, soit à l'état dispersé dans le véhicule.

20 L'administration peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire. Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions
25 ou suspensions pour perfusion ou pour injection.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base des composés selon l'invention se présentent sous forme d'onguents, de teintures, de crèmes, de pommades, de poudres, de timbres, de tampons imbibés, de solutions, de lotions, de gels, de sprays ou encore de suspensions.

30 Ces compositions par voie topique peuvent se présenter soit sous forme anhydre, soit sous forme aqueuse selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont particulièrement des collyres.

Les compositions par voie topique ou oculaire contiennent de préférence de 0,0005 à environ 5% en poids d'au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I) selon l'invention, trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la prévention ou le traitement des effets néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique contenant, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou un de ses sels et/ou un de ses isomères, cette composition se présentant notamment sous forme de lotion, gel, crème, savon ou shampoing.

La concentration en composé de formule (I), dans les compositions cosmétiques, est comprise entre 0,0005 et 2% en poids et de préférence entre 0,01 et 1% en poids.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques, selon l'invention, peuvent contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs et notamment: des agents hydratants, comme la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine, leurs sels et leurs dérivés, la tioxolone ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, les tétracyclines et les polyméthylène-4,5 isothiazolones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le "Minoxidil" (diamino-2,4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3) et ses dérivés, le Diazoxide (chloro-7 méthyl-3 benzothiadiazine-1,2,4 dioxyle-1,1) et le PhénytoIn (diphényl-5,5

imidazolidine dione-2,4); des agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment le β -carotène; des agents anti-psoriasiques tels que l'anthraline et ses dérivés et les acides eicosatétraynoïque-5,8,11,14 et triynoïque-5,8,11 ainsi que leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des anti-oxydants tels que de l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples de préparation des composés actifs de formule (I) selon l'invention ainsi que des exemples de compositions les contenant.

EXEMPLE I

Préparation du (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-3,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzoate de méthyle.

Composé de formule IV dans laquelle $A = (CH_2)_2$, R' et $R'' = \text{oxo}$ et $R'_7 = -OCH_3$.

a) Préparation de l'acide méthoxycarbonyl-4 benzoïque.

A une solution de 20g de formyl-4 benzoate de méthyle dans 150cm³ d'acétone on ajoute, goutte à goutte, une solution contenant 30g de bichromate de potassium, dans 150cm³ d'eau et 27cm³ d'acide sulfurique concentré. On maintient l'agitation pendant deux heures à la température ordinaire. Après évaporation de l'acétone sous pression réduite, le mélange réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. On obtient 11g d'acide méthoxycarbonyl-4 benzoïque brut que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle. Les cristaux sont essorés et séchés.

Point de fusion : 222°C. Le spectre de ^1H R.M.N correspond à la structure attendue.

b) Préparation du chlorure de l'acide méthoxycarbonyl-4 benzoïque.

Une suspension de 5g de l'acide obtenu en (a) ci-dessus dans
5 50cm³ de chlorure de thionyle est portée pendant trois heures à 40°C. A la fin de la réaction, le milieu est homogène et la solution est concentrée sous pression réduite. Le chlorure d'acide attendu, cristallise sous forme de paillettes roses. Le rendement en chlorure d'acide est quantitatif et ce dernier est directement utilisé pour l'étape suivante.

10 c) Préparation du (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzoate de méthyle.

A une solution agitée à une température de 5°C, de 4,85g (0,0258 mole) de tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthalène et de 5,4g (0,0272 mole) du chlorure d'acide obtenu en (b) ci-dessus dans 250cm³ de
15 dichloro-1,2-éthane anhydre, on ajoute par petites portions, 5,4g de chlorure d'aluminium. L'agitation est maintenue pendant une demi-heure après la fin de l'addition et le milieu réactionnel est ensuite abandonné une nuit à la température ordinaire. Après avoir versé sur de la glace, la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane.

20 Les phases organiques sont rassemblées puis lavées à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et séchées sur sulfate de magnésium.

Ces solutions sont concentrées puis déposées sur une colonne de chromatographie de gel de silice. Le produit attendu est élué au mélange hexane-acétate d'éthyle 9-1.

25 Après évaporation des phases d'élution, on obtient 3g de produit blanc que l'on recristallise dans l'hexane. Les cristaux sont essorés et séchés. Le (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzoate de méthyle a un point de fusion de 136°C.

Analyse élémentaire: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$

30 Calculé: C: 77,82 H: 7,38 O: 14,65

Trouvé: 77,53 7,42 14,78

EXEMPLE II

Préparation de l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzoïque.

Composé de formule IV dans laquelle $A = -(CH_2)_2$. R' et $R'' = \text{oxo}$,
 5 et $R'_7 = -OH$

Un mélange de 1,5g de l'ester obtenu à l'exemple I dans 100cm³ d'éthanol et 100cm³ de potasse 6N est porté sous agitation pendant deux heures à 50°C. L'éthanol est ensuite éliminé par évaporation sous vide. La phase aqueuse obtenue est alors acidifiée par addition d'acide chlorhydrique
 10 concentré. L'acide attendu précipite et est essoré, puis séché et recristallisé dans un mélange toluène-hexane. On isole ainsi 0,87g d'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzoïque de point de fusion: 193°C.

Le spectre ¹H R.M.N 250 MHz correspond à la structure attendue.

15

Analyse élémentaire: C₂₂H₂₄O₃

Calculé: C: 78,54 H: 7,19 O: 14,27

Trouvé: 78,50 7,23 14,20

EXEMPLE III

Préparation du (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde.

20

Composé de formule II dans laquelle $A = -(CH_2)_2$. R_1 et $R_3 = -CH_2-$.

$R_2 = R_4 = H$, R' et $R'' = \text{oxo}$ et $R = -CHO$.

a) Préparation du chlorure de l'acide paraformylbenzoïque dont la fonction aldéhyde est protégée sous forme de diméthylhydrazone.

25

(i) Préparation de l'acide formyl-4 benzoïque N,N-diméthylhydrazone.

A une solution agitée à une température de 30°C. de 49,25g (0,30 mole) de formyl-4 benzoate de méthyle dans 200cm³ de T.H.F anhydre, on ajoute goutte à goutte 22,8cm³ de N,N-diméthylhydrazine. L'agitation est
 30 maintenue une heure après la fin de l'addition et le solvant est rectifié sous pression réduite.

On obtient 61,15g d'un produit cristallisé jaune dont le spectre de ^1H R.M.N correspond à la structure attendue.

Ce solide est alors solubilisé dans un mélange de 200cm³ d'éthanol et de 200cm³ de potasse aqueuse 6N porté à 60°C.

5 Après 1h30 d'agitation à cette température, l'éthanol est évaporé. La phase aqueuse est diluée dans 1 litre d'eau et la solution obtenue est acidifiée par addition d'acide acétique. L'acide formyl-4 benzoïque N,N-diméthylhydrazone précipite. Il est essoré puis séché et on obtient 44,16g de cristaux jaunes de point de fusion: 61°C. Le spectre ^1H R.M.N
10 correspond à la structure attendue.

(ii) Préparation du chlorure d'acide.

A une suspension de 20g (0,10 mole) de l'acide obtenu ci-dessus dans 300cm³ de diéthoxyde, on ajoute, sous agitation, 24,85cm³ de dicyclohexylamine. Après une heure le sel de dicyclohexylamine est essoré
15 puis séché. On obtient ainsi 44,7g d'un sel de couleur crème de point de fusion : 164°C. A une suspension de 11,5g (0,0308 mole) de ce sel dans 250cm³ de dichloro-1,2 éthane, on ajoute, goutte à goutte 6cm³ de chlorure de thionyle. L'agitation est ensuite maintenue une heure puis le précipité de chlorure de dicyclohexylammonium est filtré. Par évaporation du filtrat sous
20 pression réduite, on isole 5,8g d'une poudre brune dont le spectre ^1H R.M.N correspond à la structure attendue. Le chlorure de l'acide paraformyl-4 benzoïque N,N-diméthyl-hydrazone est utilisé sans autre purification pour la suite de la synthèse.

25 b) Préparation du (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde N,N-diméthylhydrazone.

A un mélange agité à une température inférieure à 5°C de 3,1g de benzonorbornène dans 100cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre, on ajoute 4,3g (0,020 mole) de chlorure d'acide obtenu ci-dessus, puis, par petites portions, 4,3g de chlorure d'aluminium. A la fin de l'addition, le mélange est
30 encore agité pendant deux heures, puis versé sur de l'eau glacée. La phase de dichloro éthane est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée

sous pression réduite. Le produit obtenu est extrait à l'acétate d'éthyle puis la phase organique est lavée à l'aide d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, et à l'eau.

5 Après séchage sur sulfate de magnésium, la solution d'acétate d'éthyle est concentrée, puis déposée sur une colonne de chromatographie de gel de silice et le produit attendu élué au mélange hexane-acétate d'éthyle (8-2). Après concentration des phases éluantes on obtient 2,6g de (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde N,N-di-méthylhydrazone de point de fusion: 122°C.

10 Le spectre ^1H R.M.N correspond à la structure attendue.

c) Préparation du (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde.

Un mélange agité de 1,85g d'hydrazone obtenue ci-dessus en (b), de 2,8cm³ d'une solution aqueuse de glyoxal 6,2 M et de 5 gouttes d'acide
15 chlorhydrique concentré dans 100cm³ de toluène est porté à une température de 60°C. La transformation de l'hydrazone est suivie en chromatographie couche mince. Lorsque le produit de départ est entièrement transformé, le milieu réactionnel est lavé à l'eau et la phase toluénique est séchée sur sulfate de magnésium. On obtient, après évaporation du toluène sous pression
20 réduite, 1,26g de (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde sous forme d'un liquide visqueux dont le spectre de ^1H R.M.N correspond à la structure attendue.

EXEMPLE IV

Préparation du (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2)
25 carbonyl-4 benzaldéhyde.

Composé de formule IV dans laquelle $\text{A} = (\text{CH}_2)_2$. R' et $\text{R}'' = \text{oxo}$
et $\text{R}'_7 = \text{H}$

A un mélange de 14,7g (0,078 mole) de tétraméthyl-5,5,8,8
tétrahydro-5,6,7,8 naphthalène et de 16,3g (0,077 mole) de chlorure d'acide
30 obtenu à l'exemple IIIa dans 500cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre, on ajoute sous agitation à une température inférieure à 5°C, 15,6g (0,117 mole)

de chlorure d'aluminium par petites portions. l'agitation est poursuivie pendant 30mn à 5°C puis deux heures à température ordinaire, temps au bout duquel la réaction est terminée. Le mélange réactionnel de couleur rouge intense est alors versé sur de la glace et la phase organique est décantée, puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du dichloro-1,2 éthane sous pression réduite, le produit obtenu est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est alors lavée à l'aide d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau et ensuite séchée sur sulfate de magnésium.

Après évaporation de l'acétate d'éthyle sous pression réduite, puis purification par chromatographie de gel de silice on obtient 9,25g de (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde N,N-diméthylhydrazone sous forme de cristaux de point de fusion: 119°C.

A une solution de 6,8g de l'hydrazone obtenue dans 250cm³ de toluène on ajoute 13,5cm³ d'une solution aqueuse de glyoxal 6,2 M et 2cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est alors porté pendant 4 heures à 60°C, puis à la température ordinaire et lavé avec 200cm³ d'eau. La phase toluénique est ensuite décantée, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite.

On obtient 5,5g de (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde sous forme d'une poudre jaune de point de fusion: 127-130°C.

Le spectre ¹H R.M.N correspond à la structure attendue.

EXEMPLE V

Synthèse du (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoate de méthyle.

Composé de formule IV dans laquelle $A-CH_3-CH<$. R' et R''=oxo et R'₇--OCH₃.

A une suspension agitée à température ambiante de 5g (0,027 mole) de pentaméthyl-1,1,2,3,3 indane et de 5g (0,025 mole) du chlorure

de l'acide méthoxy carbonyl-4 benzoïque dans 100cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre on ajoute par petites portions 6g de chlorure d'aluminium en poudre de manière à maintenir la température inférieure à 35°C.

L'agitation est maintenue pendant 1 heure jusqu'à disparition totale du produit de départ puis le milieu réactionnel est versé sur 150cm³ d'eau glacée et extrait au dichlorométhane.

La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, puis à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite.

Par purification par chromatographie sur gel de silice (éluant hexane/acétate d'éthyle 9:1) on obtient 6.5g de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoate de méthyle de point de fusion: 146-147°C (après recristallisation dans l'hexane).

Analyse élémentaire: C₂₃H₂₆O₃

Calculé: C: 78,82 H: 7,48 O:13,70

Trouvé: 78,74 7,52 13,80

EXEMPLE VI

Synthèse de l'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoïque.

Composé de formule IV dans laquelle $A=CH_3-CH<$, R' et R''=oxo et R'₇=-OH.

Une suspension de 4,9g de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoate de méthyle obtenu à l'exemple V dans 200cm³ d'alcool éthylique et 75cm³ d'une solution aqueuse de potasse 6N est portée à 40°C pendant environ 3 heures jusqu'à disparition totale du produit de départ. Après évaporation de l'alcool sous pression réduite, la phase aqueuse est diluée avec 500cm³ d'eau, refroidie à 0°C et acidifiée à l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité obtenu est filtré, séché et recristallisé dans un mélange toluène-hexane. On récupère ainsi 3,9g d'une poudre blanche de point de fusion: 164-165°C.

Le spectre ^1H R.M.N 80 MHz est conforme à la structure de l'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoïque.

Analyse élémentaire: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3$

Calculé: C: 78,54 H: 7,19 O: 14,27

5 Trouvé: 78,40 7,23 14,21

EXEMPLE VII

Synthèse du N-éthyl (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4

benzamide

Composé de formule IV dans laquelle $\text{A}-\text{CH}_3-\text{CH} <$, R' et $\text{R}''=\text{oxo}$

10 et $\text{R}'_7=\text{NHC}_2\text{H}_5$.

A une solution de 2,5g d'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoïque obtenu à l'exemple VI dans 100cm³ de dichlorométhane anhydre on ajoute 2,5g de N,N'-carbonyldiimidazole. Après l'addition, on maintient l'agitation pendant 3 heures puis on refroidit le milieu réactionnel à 0°C et on ajoute 2,5cm³ d'éthylamine anhydre. On maintient l'agitation pendant 2 heures à température ambiante puis la solution est versée sur 200cm³ d'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane et les phases organiques sont rassemblées, lavées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite.

20 L'huile ainsi obtenue cristallise dans l'éther diisopropylique pour conduire à 1,9g du N-éthyl (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzamide de point de fusion: 132-133°C.

Analyse élémentaire: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_2$

Calculé: C: 79,30 H: 8,04 N: 3,85 O: 8,80

25 Trouvé: 79,08 8,06 3,92 8,74

EXEMPLE VIII

Synthèse du (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5)-1 (hydroxyméthyl-4 phényl)-1 méthanol.

Composé de formule II dans laquelle $\text{A}-\text{CH}_3-\text{CH} <$, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{CH}_3$

30 $\text{R}'=\text{OH}$, $\text{R}''=\text{H}$ et $\text{R}=\text{CH}_2\text{OH}$.

A une suspension de 3,3g d'hydruure de lithium aluminium dans

200cm³ de tétrahydrofuranne anhydre maintenue à 0°C on ajoute goutte à goutte une solution de 10g de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoate de méthyle obtenu à l'exemple V dans 100cm³ de tétrahydrofuranne. Après la fin de l'addition, on maintient l'agitation du milieu réactionnel, à température ambiante, pendant environ 3 heures jusqu'à disparition totale du produit de départ et des intermédiaires de réduction. Après addition de 50cm³ d'acétate d'éthyle pour détruire l'excès d'hydrure, la solution est versée sur 200cm³ d'eau, acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 3N et extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On récupère 4,1g de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) (hydroxyméthyl-4 phényl)-1 méthanol qui cristallise dans l'hexane sous forme d'une poudre blanche de point de fusion: 107-108°C et dont le spectre ¹H.R.M.N 80 MHz est conforme à la structure attendue.

15 EXEMPLE IX

Synthèse du (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzaldéhyde.

Composé de formule IV dans laquelle $A=CH_3-CH<$. R' et R''=oxo et R'₇=H.

A une solution de 2g (0,0062 mole) de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) (hydroxyméthyl-4 phényl)-1 méthanol obtenu à l'exemple VIII dans 100cm³ de dichlorométhane anhydre on ajoute 3,4g de chlorochromate de pyridinium.

L'agitation est maintenue pendant environ 3 heures jusqu'à disparition totale du produit de départ puis, après addition de 200cm³ de dichlorométhane et de 20g environ de silice, la solution est filtrée, lavée avec une solution de chlorure d'ammonium et à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après cristallisation dans un mélange hexane-éther diisopropylique, on obtient 1,2g d'une poudre blanche de point de fusion: 114-115°C dont le spectre ¹H R.M.N 80 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: $C_{22}H_{24}O_2$

Calculé: C: 82,46 H: 7,55 O: 9,99

Trouvé: 82,31 7,56 10,02

EXEMPLE X

5 Synthèse du (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoate de méthyle

Composé de formule IV dans laquelle $A=CH_3-CH<$. $R'=OH$, $R''=H$ et $R'_7=OCH_3$.

A une suspension de 2g du (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoate de méthyle obtenu à l'exemple V dans 100cm³ de méthanol on ajoute par petites portions 0,7g de borohydrure de sodium en maintenant la température inférieure à 30°C. On maintient l'agitation à température ambiante pendant environ 3 heures jusqu'à disparition totale du produit de départ. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec 100cm³ d'eau et acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 3N. Après évaporation sous pression réduite du méthanol, le produit attendu est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées, séchées et concentrées sous pression réduite. On récupère 1,7g d'une poudre blanche dont le spectre 1H 80 MHz correspond à la structure du (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoate de méthyle. Par recristallisation d'un échantillon dans l'hexane on obtient des paillettes blanches de point de fusion: 126-127°C.

Analyse élémentaire: $C_{23}H_{28}O_3$

Calculé: C: 78,37 H: 8,00 O: 13,62

Trouvé: 78,33 7,93 13,71

25 EXEMPLE XI

Synthèse de l'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoïque.

Composé de formule IV dans laquelle $A=CH_3-CH<$. $R'=OH$, $R''=H$ et $R'_7=OH$.

Une suspension de 1g de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoate de méthyle obtenu à l'exemple X, dans un mélange de 100cm³ d'alcool éthylique et de 30cm³ d'une solution aqueuse de potasse 6N,

est chauffée à 40°C pendant environ 1 heure jusqu'à disparition totale du produit de départ. L'alcool est évaporé sous pression réduite puis la phase aqueuse est diluée avec 300cm³ d'eau. Après avoir refroidi à 0°C et acidifié à l'aide d'acide chlorhydrique 3N, le précipité obtenu est filtré, séché et recristallisé dans un mélange toluène-hexane. On récupère 600mg d'une

5 poudre blanche de point de fusion: 187-188°C.

Le spectre ¹H R.M.N 80 MHz est conforme à la structure de l'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoïque.

Analyse élémentaire: C₂₂H₂₆O₃

10 Calculé: C: 78,07 H: 7,74 O: 14,18
 Trouvé: 77,87 7,67 14,31

EXEMPLE XII

Acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
hydroxyméthyl-4 benzoïque

15 Composé de formule IV dans laquelle A=-(CH₂)₂-. R'-OH, R''=H et R'₇'=OH.

A une solution agitée à température ambiante de 0,5g de l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzoïque obtenu à l'exemple II, dans 50cm³ de méthanol, on ajoute goutte à

20 goutte par petites portions 0,25g de borohydrure de sodium. L'agitation est maintenue pendant environ 1 heure jusqu'à disparition totale du produit de départ. Le milieu réactionnel est alors hydrolysé avec 100cm³ d'eau puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré.

Après évaporation sous pression réduite du méthanol la phase

25 aqueuse est diluée avec 50cm³ d'eau et extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Par recristallisation dans un mélange toluène-hexane on récupère 200mg d'une poudre blanche de point de fusion: 177-178°C. dont le spectre ¹H R.M.N 80 MHz correspond à la structure de l'acide

30 (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 benzoïque.

Analyse élémentaire: $C_{22}H_{26}O_3$

Calculé: C: 78,07 H: 7,74 O: 14,18

Trouvé: 78,00 7,76 14,23

EXEMPLE XIII

5 Préparation du trans (méthano-5,8 tétrahydro-3,6,7,8 naphtyl-2)
carbonyl-4 cinnamate d'éthyle

Composé de formule III dans laquelle: $A=-(CH_2)_2-$, R_1 et $R_3=CH_2-$,

$R_2=R_4=R_5=R_6=H$, R' et $R''=oxo$ et $R=CO_2C_2H_5$.

A une solution agitée à la température ordinaire de 1,83cm³
10 (9 mmoles) de triéthylphosphono acétate dans 75cm³ de T.H.F anhydre, on
ajoute par petites fractions 0,45g d'hydruure de sodium. On ajoute ensuite, à
l'abri de la lumière, une solution de 1,7g (6 mmoles) de (méthano-5,8
tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde, obtenu à l'exemple
III, dans 10cm³ de T.H.F. L'évolution de la réaction est suivie par
15 chromatographie sur couche mince. A la fin de la réaction, le mélange est
versé sur de la glace puis extrait trois fois avec 100cm³ d'acétate
d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution
saturée de chlorure d'ammonium puis à l'eau et enfin séchées sur sulfate de
magnésium. L'acétate d'éthyle est rectifié sous pression réduite et le pro-
duit attendu cristallise par agitation dans l'hexane.

On obtient ainsi 1,5g de trans (méthano-5,8 tétrahydro-3,6,7,8
naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamate d'éthyle sous forme de cristaux blancs de
point de fusion: 92°C.

Le spectre ¹H R.M.N correspond à la structure attendue.

25 EXEMPLE XIV

Préparation de l'acide trans (méthano-5,8 tétrahydro-3,6,7,8
naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamique.

Composé de formule III dans laquelle: $A=-(CH_2)_2-$, R_1 et $R_3=CH_2-$,

$R_2=R_4=R_5=R_6=H$, R' et $R''=oxo$ et $R=CO_2H$.

30 Une suspension agitée, à l'abri de la lumière, de 1,3g de
trans (méthano-5,8 tétrahydro-3,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamate

d'éthyle obtenu à l'exemple XIII dans 50cm³ d'éthanol et 50cm³ d'une solution aqueuse de potasse 6N est porté pendant environ une heure à une température de 50°C. Après évaporation de l'éthanol sous pression réduite, la phase aqueuse est acidifiée à température ordinaire et sous agitation, par addition d'acide chlorhydrique. Le précipité formé est alors essoré, séché puis, 5
recristallisé dans un mélange toluène-hexane. On obtient 0,750g d'acide trans (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamique sous forme de cristaux blancs de point de fusion: 189°C.

Le spectre de ¹H R.M.N correspond à la structure attendue.

10

Analyse élémentaire: C₂₁H₁₈O₃

Calculé: C: 79,22 H: 5,70 O: 15,08

Trouvé: 79,20 5,75 15,11

EXEMPLE XV

Préparation du trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8
15 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamate d'éthyle.

Composé de formule V dans laquelle A=-(CH₂)₂-, R₆=H, R' et R''=oxo et R'₇=-OC₂H₅.

A une solution de 4,8cm³ (24,3 mmoles) de triéthylphosphono-
acétate dans 150cm³ de T.H.F anhydre, on ajoute par petites fractions 1,17g
20 (24 mmoles) d'hydrure de sodium. A ce mélange, agité à la température ordinaire et à l'abri de la lumière, on introduit goutte à goutte une solution de 5,2g (16,2 mmoles) de (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde obtenu à l'exemple IV dans 50cm³ de T.H.F anhydre. L'agitation est maintenue à l'abri de la lumière jusqu'à transformation
25 totale du produit de départ. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse de chlorure d'ammonium et le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le produit obtenu cristallise par agitation dans l'hexane.

30

Il est ensuite essoré puis recristallisé dans un mélange toluène-hexane.

On isole ainsi 3g de trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 cinnamate d'éthyle sous forme de cristaux blancs de point de fusion: 97°C. Par passage du filtrat sur colonne de chromatographie de gel de silice et élution du produit attendu au mélange
 5 hexane-acétate d'éthyle 1g de produit pur supplémentaire est obtenu.

Analyse élémentaire: $C_{26}H_{30}O_3$

Calculé: C: 79,96 H: 7,74 O: 12,29

Trouvé: 80,01 7,77 12,20

EXEMPLE XVI

10 Préparation de l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 cinnamique.

Composé de formule V dans laquelle: $A=-(CH_2)_2-$, $R_6=H$, R' et $R''=oxo$ et $R'_7=OH$.

Une suspension de 3g de trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 cinnamate d'éthyle obtenu à l'exemple XV dans un mélange de 100cm³ d'éthanol et 100cm³ de potasse aqueuse 6N est agitée à 50°C, à l'abri de la lumière pendant deux heures. L'éthanol est ensuite éliminé par évaporation sous vide et la phase aqueuse résiduelle est acidifiée par addition d'acide chlorhydrique concentré. Après 30mn d'agitation, le précipité formé est essoré, séché, puis solubilisé dans le minimum de chlorure de méthylène et déposé sur une colonne de chromatographie de gel de silice. Le produit attendu est élué au mélange hexane-dichlorométhane (1-1). Après évaporation de l'éluant on obtient l'acide trans
 15 (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 cinnamique
 20 sous forme de cristaux blancs de point de fusion: 232°C.
 25

Analyse élémentaire: $C_{24}H_{26}O_3$

Calculé: C: 79,53 H: 7,23 O: 13,24

Trouvé: 79,29 7,21 13,05

EXEMPLE XVII

Préparation du trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 α -méthyl cinnamate d'éthyle.

Composé de Formule V dans laquelle: $A = (CH_2)_2$, $R_6 = CH_3$, R' et $R'' = \text{oxo}$ et $R'_7 = OC_2H_5$.

5 A une solution de 1,95g (8,2 mmoles) de triéthylphosphono-2 propionate dans 100cm³ de T.H.F anhydre, on ajoute sous agitation, par petites portions 0,44g (9 mmoles) d'hydruure de sodium. Après 30mn, on ajoute alors, à l'abri de la lumière, une solution de 1,75g (5,5 mmoles) de (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde
10 obtenu à l'exemple IV, dans 20cm³ de T.H.F.

Après 3 heures d'agitation le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée et la solution obtenue est extraite trois fois à l'aide de 50cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 100cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous
15 pression réduite. Le produit attendu est purifié par passage sur colonne de gel de silice par élution au mélange hexane-acétate d'éthyle (95-5). Après évaporation de l'éluant sous pression réduite, le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 α -méthyl cinnamate d'éthyle est isolé sous forme de cristaux blancs de point de fusion: 106°C.

20 Analyse élémentaire: $C_{27}H_{32}O_3$
Calculé: C: 80,16 H: 7,97 O: 11,87
Trouvé: 80,24 7,98 11,68

EXEMPLE XVIII

Préparation de l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 α -méthyl cinnamique.

25 Composé de Formule V dans laquelle: $A = (CH_2)_2$, $R_6 = CH_3$, R' et $R'' = \text{oxo}$ et $R'_7 = OH$.

Une suspension de 2,75g de trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 α -méthyl cinnamate d'éthyle obtenu
30 à l'exemple XVII est agitée pendant 2 heures dans un mélange de 100cm³

d'éthanol et 25cm³ de potasse aqueuse 6N à environ 40°C. Après évaporation de l'éthanol sous pression réduite, le résidu est repris avec 200cm³ d'eau et acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré. L'acide attendu est filtré, lavé et séché. Par recristallisation dans un mélange toluène-hexane
 5 on récupère 1,9g d'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 α -méthyl cinnamique de point de fusion: 205-206°C.

Analyse élémentaire: C₂₅H₂₈O₃

Calculé: C: 79,75 H: 7,50 O: 12,75

Trouvé: 79,25 7,52 12,39

10 EXEMPLE XIX

Préparation du (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4

α -méthyl cinnamate d'éthyle.

Composé de formule V dans laquelle: A-CH₃-CH< . R₆=-CH₃ ,

R' et R''=oxo et R'₇=-OC₂H₅.

15 A une solution de 1,5cm³ de triéthyl phosphono-2 propionate dans 100cm³ de T.H.F anhydre on ajoute par petites portions 0,4g d'hydruure de sodium. L'agitation est maintenue pendant environ 1 heure, puis à l'abri de la lumière, on ajoute quelques gouttes d'éther couronne et une solution de 1,4g de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzaldéhyde obtenu à
 20 l'exemple IX en solution dans 25cm³ de tétrahydrofuranne anhydre. A la fin de l'addition l'agitation est maintenue pendant 2 heures, puis le milieu réactionnel est versé sur une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'acétate d'éthyle.

Les phases organiques sont lavées, séchées et concentrées sous
 25 pression réduite. Par cristallisation dans l'hexane on récupère 1,1g de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 α -méthyl cinnamate d'éthyle sous forme de poudre blanche de point de fusion: 89-90°C dont le spectre ¹H 80 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₂₇H₃₂O₃

30 Calculé: C: 80,16 H: 7,97 O: 11,87

trouvé: 79,70 8,08 11,75

EXEMPLE XX

Préparation de l'acide trans (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 α -méthyl cinnamique.

Composé de formule V dans laquelle: $A = CH_3-CH \diagdown$, $R_6 = -CH_3$, R' et $R'' = \text{oxo}$ et $R'_7 = -OH$.

Une suspension de 0,9g de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 α -méthyl cinnamate d'éthyle obtenu à l'exemple XIX est agitée pendant environ 1 heure dans un mélange de 100cm³ d'éthanol et 30cm³ de potasse aqueuse 6N à une température comprise entre 40 et 50°C. Après évaporation de l'éthanol sous pression réduite, le résidu est repris avec 500cm³ d'eau et acidifié avec de l'acide chlorhydrique 3N. L'acide attendu précipite. Il est filtré, lavé et séché.

Par recristallisation dans un mélange toluène-hexane on récupère 600mg d'une poudre blanche de point de fusion: 171-172°C, dont le spectre ¹H 80 MHz correspond à la structure de l'acide trans (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 α -méthyl cinnamique.

Analyse élémentaire: C₂₅H₂₈O₃

Calculé: C: 79,75 H: 7,50 O: 12,75

Trouvé: 79,10 7,54 12,60

EXEMPLE XXI

Préparation du trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamate d'éthyle.

Composé de formule V dans laquelle: $A = -(CH_2)_2-$, $R_6 = H$, $R' = OH$, $R'' = H$ et $R'_7 = -OC_2H_5$.

1) Préparation du formyl-4 cinnamate d'éthyle

(a) mono N,N-diméthylhydrazino téréphtalaldéhyde.

A une solution de 75g de téréphtalaldéhyde dans 800cm³ de T.H.F anhydre on ajoute goutte à goutte une solution de 42cm³ de N,N-diméthylhydrazine dans 50cm³ de T.H.F de manière à maintenir la température du milieu réactionnel inférieure à 30°C. A la fin de l'addition on maintient l'agitation pendant 2 heures jusqu'à disparition totale du téréphtalaldéhyde

de départ. Après évaporation du T.H.F. et cristallisation du produit dans l'heptane on récupère 93g de mono N,N-diméthylhydrazinotéréphtalaldéhyde contenant un peu de di N,N-diméthyl-hydrazinotéréphtalaldéhyde. Le produit obtenu est utilisé tel quel pour la suite de la réaction.

5 (b) (N,N-diméthylhydrazino) formyl-4 cinnamate d'éthyle.

A une solution de 23cm³ de triéthyl phosphonoacétate dans 400cm³ de T.H.F. on ajoute par petites portions 6g d'hydrure de sodium.

A la fin de l'addition on maintient l'agitation pendant 2 heures puis on ajoute, à l'abri de la lumière, 10g de mono N,N-diméthylhydrazino
10 téréphtalaldéhyde obtenu ci-dessus, en solution dans 100cm³ de T.H.F de manière à maintenir la température inférieure à 30°C. A la fin de l'addition, l'agitation est maintenue pendant environ 1 heure jusqu'à disparition totale de l'aldéhyde de départ. Le milieu réactionnel est versé sur une solution de chlorure d'ammonium et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques
15 sont lavées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On récupère 10g d'une huile dont le spectre ¹H R.M.N 80 MHz correspond à la structure attendue et qui est utilisée sous forme brute pour la réaction suivante.

(c) Formyl-4 cinnamate d'éthyle

20 A une solution de 10g de N,N-diméthylhydrazino formyl-4 cinnamate d'éthyle obtenu ci-dessus dans 150cm³ de toluène on ajoute 28cm³ de glyoxal aqueux (6,2M) et environ 1cm³ d'acide chlorhydrique concentré. La solution est portée à 70°C pendant environ 2 heures jusqu'à disparition du produit de départ. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée
25 sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite.

Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: hexane-acétate d'éthyle 8-2) on récupère 4g de formyl-4 cinnamate d'éthyle sous forme d'une huile dont le spectre ¹H R.M.N 80 MHz correspond à la structure attendue.

2) Préparation du trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamate d'éthyle.

On ajoute une solution de 5,2g (0,0195 mole) de tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 bromo-2 naphthalène dans 50cm³ de T.H.F anhydre à 550mg de magnésium, en maintenant le reflux jusqu'à disparition du magnésium. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 0°C et on ajoute goutte à goutte une solution de 1,9g de formyl-4 cinnamate d'éthyle obtenu ci-dessus dans 20cm³ de T.H.F. A la fin de l'addition le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 1h30 à température ambiante. On verse le mélange réactionnel sur 200cm³ d'une solution de chlorure d'ammonium puis extrait à l'éther. On lave la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium puis concentre sous pression réduite. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: heptane-acétate d'éthyle 9-1) et on récupère 1,1g d'une huile dont le spectre ¹H R.M.N 80 MHz correspond à la structure du trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamate d'éthyle.

EXEMPLE XXII

Préparation de l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamique.

Composé de formule V dans laquelle: A=-(CH₂)₂-, R₆=H, R'₆=OH, R''=H et R'₇=-OH.

Une solution de 1,1g de trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamate d'éthyle obtenu à l'exemple XXI est chauffée à 40°C dans un mélange de 100cm³ d'alcool éthylique et 75cm³ de potasse aqueuse 6N jusqu'à disparition du produit de départ. L'éthanol est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris avec 300cm³ d'eau. Le mélange est refroidi à 0°C et acidifié par une solution d'acide chlorhydrique 3N. Le produit attendu est filtré, lavé et séché.

Par recristallisation dans un mélange toluène-hexane on récupère 800mg d'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamique de point de fusion: 199-200°C.

Analyse élémentaire: $C_{24}H_{28}O_3$

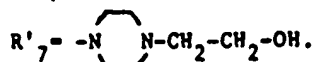
5 Calculé : C: 79,09 H: 7,74 O: 13,17

Trouvé: 79,09 7,67 12,98

EXEMPLE XXIII

Préparation du (hydroxy-2 éthyl)-4' pipérazino (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzamide.

10 Composé de formule IV dans laquelle: $A = (CH_2)_2 - R'$ et $R'' = \text{oxo}$ et



A une solution de 3g de l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzoïque de l'exemple II dans 150cm³ de dichlorométhane anhydre on ajoute 2,9g de N,N'-carbonyldiimidazole. Après addition on maintient l'agitation pendant 3 heures puis on ajoute goutte à goutte 1,75g d'hydroxy-2 éthyl pipérazine et on maintient l'agitation encore pendant 2 heures jusqu'à disparition en C.C.M de l'acide de départ. Le mélange réactionnel est versé sur 200cm³ d'eau, extrait avec 3x100cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Par purification sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle-méthanol 8-2) on récupère 2,2g d'(hydroxy-2 éthyl)-4' pipérazino (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzamide qui cristallise dans un mélange toluène-hexane et dont le point de fusion est de: 118°C.

25 Analyse élémentaire: : $C_{28}H_{36}N_2O_3$

Calculé: C: 74,96 H: 8,09 N: 6,25 O: 10,70

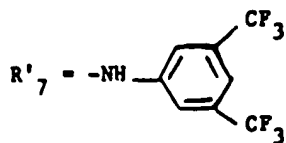
Trouvé: 74,47 8,17 6,21 11,07

EXEMPLE XXIV

Préparation du N-(di-trifluorométhyl-3,5 phényl-1) (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzamide .

Composé de formule IV dans laquelle: $A = (CH_2)_2$ - R' et R''=oxo et

5



10

15

20

25

30

A une suspension de 1g de l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzoïque de l'exemple II dans 75cm³ de diéthoxyde anhydre on ajoute goutte à goutte 0,8cm³ de dicyclohexylamine en solution dans 10cm³ de diéthoxyde. On maintient l'agitation pendant 2 heures puis on filtre le précipité obtenu. On récupère 1,5g d'une poudre blanche qui est mise en solution dans 75cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre. On additionne goutte à goutte une solution de 0,3cm³ de chlorure de thionyle dans 10cm³ de dichloro-1,2 éthane. A la fin de l'addition on maintient l'agitation pendant une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré et concentré sous pression réduite. On récupère environ 1g d'une huile jaune qui correspond au chlorure de l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzoïque.

A une solution de 1g de chlorure d'acide obtenu précédemment dans 75cm³ de dichloro-1,2 éthane on additionne goutte à goutte une solution de 0,7g de bis trifluorométhyl-3,5 aniline dans 10cm³ de dichlorométhane. A la fin de l'addition le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 heures puis il est versé sur 200cm³ d'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'hexane et filtré. On récupère 1,2g de N-(di-trifluorométhyl-3,5 phényl-1) (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzamide dont le spectre ¹H RMN 80MHZ est conforme à la structure attendue et dont le point de fusion est de: 215-216°C.

Analyse élémentaire: $C_{30}H_{27}F_6NO_2$

Calculé: C: 65,80 H: 4,97 F: 20,82 N: 2,56

Trouvé: 66,02 4,93 20,85 2,48

5 EXEMPLE XXV

Préparation du N-éthyl trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 α -méthyl cimamide.

Composé de formule V dans laquelle: $A=-(CH_2)_2-$, $R_6=-(CH_3)$

R' et $R''=oxo$ et $R'_7=-NHC_2H_5$.

10 A une solution agitée de 3 g d'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 α -méthyl cimamique (obtenu à l'exemple XVIII dans 100 cm³ de diméthylformamide anhydre agitée à la température ordinaire on ajoute 2,8 g de N,N'-carbonyldiimidazole.

15 Le mélange est alors agité pendant trois heures à une température d'environ 50°C puis refroidi à 0°C température à laquelle on ajoute lentement 4,5 cm³ d'éthylamine anhydre. Le milieu réactionnel après une heure d'agitation est abandonné une nuit à température ambiante. Versé dans 200 cm³ d'eau puis extrait trois fois à l'aide de 100 cm³ d'acétate d'éthyle.

20 Les phases d'acétate d'éthyle sont rassemblées, lavées avec une solution de chlorure d'ammonium puis à l'eau et enfin séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation de l'acétate d'éthyle le produit brut obtenu est purifié par passage sur colonne gel de silice et élué qu mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (9-1-).

25 Après distillation de l'éluant sous pression réduite et cristallisation dans l'hexane on obtient 1,9 g de N-éthyl trans/tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 α -méthyl cimamide sous forme d'une poudre jaune de point de fusion: 121°C.

Analyse élémentaire : $C_{27}H_{33}NO_2$.

30 Calculé C:80,36 H:8,24 N:3,47 O:7,93

Trouvé 80,27 8,33 3,40 8,08

EXEMPLES DE COMPOSITIONS

A. VOIE ORALE

Exemple 1 - Comprimé de 0,2g

	- Acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8	
5	naphtyl-2) carbonyl-4 benzoïque.....	0,010g
	- Amidon.....	0,115g
	- Phosphate bicalcique.....	0,020g
	- Silice.....	0,020g
	- Lactose.....	0,030g
10	- Talc.....	0,010g
	- Stéarate de magnésium.....	0,005g

Exemple 2 - Suspension buvable en ampoules 5ml

	- Acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5)	
	carbonyl-4 benzoïque.....	0,010g
15	- Glycérine.....	0,500g
	- Sorbitol à 70%.....	0,500g
	- Saccharinate de sodium.....	0,010g
	- Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,040g
	- Arôme.....	q.s
20	- Eau purifiée qsp.....	5,000g

B. VOIE TOPIQUE

Exemple 3 - Onguent

	- (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5)	
	carbonyl-4)-méthyl cinnamate d'éthyle.....	0,010g
25	- Huile de vaseline fluide.....	9,100g
	- Silice vendue par la Société DEGUSSA sous	
	la dénomination de "Aérosil 200".....	9,100g
	- Myristate d'isopropyle qsp.....	100,000g

Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par la même
 30 quantité d'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-
 4 benzoïque.

Exemple 4 - Crème huile-dans-l'eau anionique

	- N-éthyl (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzamide.....	0,100g
	- Dodécyl sulfate de sodium.....	0,800g
5	- Glycérol.....	2,000g
	- Alcool stéarylique.....	20,000g
	- Triglycérides d'acides caprique/caprylique vendus par la Société DYNAMIT NOBEL sous la dénomination de "Miglyol 812".....	20,000g
10	- Conservateurs.....	q.s
	- Eau déminéralisée qsp.....	100,000g

Exemple 5 - Gel

	- N-éthyl (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzamide.....	0,500g
15	- Hydroxypropyl cellulose vendue par la Société HERCULES sous le nom de "Klucel HF".....	2,000g
	- Eau/éthanol (50/50) qsp.....	100,000g

Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par 0,05g
20 d'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxy-
méthyl-4 cinnamique ou encore par 0,1 g de N-éthyl trans (tétraméthyl-5,5,8,8
tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 méthylcinnamide.

Exemple 6 - Crème anti-séborrhéique

	- Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles 25 d'oxyde d'éthylène) vendu sous la dénomination de "Myrj 52" par la Société "ATLAS".....	4,000g
	- Mélange d'esters laurique de sorbitol et de sorbitan, polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous la dénomination 30 de "Tween 20" par la Société "ATLAS".....	1,800g
	- Mélange de mono- et distéarate de glycérol	

	vendu sous la dénomination de "GELEOL" par la	
	Société "GATTEFOSSE".....	4,200g
	- Propylèneglycol.....	10,000g
	- Butylhydroxyanisole.....	0,010g
5	- Butylhydroxytoluène.....	0,020g
	- Alcool céto-stéarylique.....	6,200g
	- Conservateurs.....	q.s
	- Perhydrosqualène.....	18,000g
	- Mélange de triglycérides caprylique/caprique	
10	vendu sous la dénomination de "Miglyol 812"	
	par la Société "DYNAMIT NOBEL"	4,000g
	- S-carboxyméthyl cystéine.....	3,000g
	- Triéthanolamine 99%.....	2,500g
	- Acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5)	
15	hydroxyméthyl-4 benzoïque.....	0,100g
	- Eau qsp.....	100,000g

Exemple 7 - Crème anti-séborrhéique

	- Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles	
	d'oxyde d'éthylène) vendu sous la dénomination	
20	de "Myrj 52" par la Société "ATLAS".....	4,000g
	- Mélange d'esters laurique de sorbitol	
	et de sorbitan, polyoxyéthyléné à	
	20 moles d'oxyde d'éthylène, vendu sous	
	le nom de "Tween 20" par la	
25	Société "ATLAS".....	1,800g
	- Mélange de mono- et distéarate de	
	glycérol vendu sous la dénomination de	
	"GELEOL" par la Société "GATTEFOSSE".....	4,200g
	- Propylèneglycol.....	10,000g
30	- Butylhydroxyanisole.....	0,010g
	- Butylhydroxytoluène.....	0,020g

	- Alcool cétoestéarylique.....	6,200g
	- Conservateurs.....	qap
	- Perhydrosqualène.....	18,000g
5	- Mélange de triglycérides caprylique/caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la Société "DYNAMIT NOBEL".....	4,000g
	- Amino-5 carboxy-5 thia-3 pentanoate de benzylthio-2 éthylammonium.....	3,000g
10	- Acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl -4 benzoïque.....	0,500g
	- Eau qap.....	100,000g

Exemple 8 - Lotion pour les cheveux

	- Propylèneglycol.....	20,000g
15	- Ethanol.....	34,870g
	- Polyéthylèneglycol de masse moléculaire 400.	40,000g
	- Eau.....	4,000g
	- Butylhydroxyanisole.....	0,010g
	- Butylhydroxytoluène.....	0,020g
20	- Acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) (hydroxyméthyl)-4 benzoïque.....	0,100g
	- Minoxidil.....	1,000g

Exemple 9 - Gel anti-acné

	- Acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoïque.....	0,100g
25	- Alcool isopropylique.....	40,000g
	- Polymère de l'acide acrylique vendu sous la dénomination "CARBOPOL 940" par la Société "GOODRICH CHEMICAL COMPANY".....	1,000g
30	- Triéthanolamine 99%.....	0,600g
	- Butylhydroxyanisole.....	0,010g

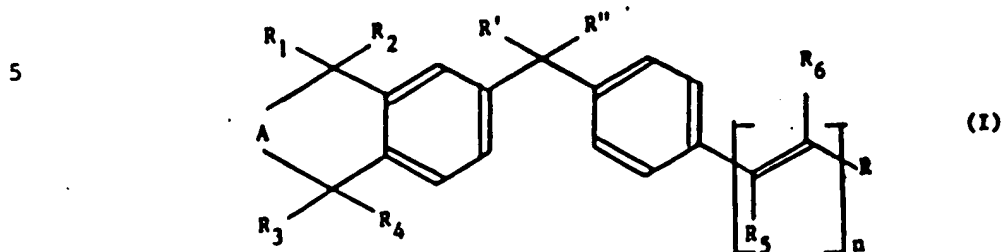
- Butylhydroxytoluène.....	0,020g
- Tioxolone.....	0,500g
- Propylèneglycol.....	8,000g
- Eau purifiée qsp.....	100,000g

5

Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par la même quantité de N-éthyl trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 méthyl cinnamide ou par 0,01 g d'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamiques.

REVENDICATIONS

1. Composés bicycliques aromatiques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante:



dans laquelle:

10 n est 0 ou 1,

R' représente un atome d'hydrogène, un radical OH, un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical acyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

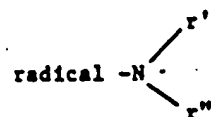
15 R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

ou R' et R'', pris ensemble forment un radical oxo (=O), méthano (-CH₂) ou hydroxyimino (=N-OH),

R représente le radical -CH₂OH ou le radical -COR₇,

R₇ représentant un atome d'hydrogène, le radical -OR₈ ou le

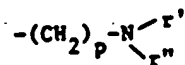
20



R₈ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, monohydroxyalkyle,

25

polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste d'un sucre ou encore le radical



p étant 1, 2 ou 3 et R' et R'' représentant un atome d'hydrogène,

30

un radical alkyle inférieur, un radical monohydroxyalkyle éventuellement interrompu par un hétéroatome.

un radical polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou benzyle éventuellement substitué(s), un reste d'acide aminé ou de sucre aminé ou pris ensemble forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle,

5 A représente un radical méthylène ou diméthylène, substitués ou non par un radical alkyle inférieur.

R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

10 R_1 et R_3 pris ensemble pouvant former un radical méthylène ou diméthylène, lorsque A représente un radical diméthylène,

R_5 et R_6 représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et les sels desdits composés ainsi que leurs isomères optiques et géométriques.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait
15 que les radicaux alkyles inférieurs et ceux ayant jusqu'à 20 atomes de carbone sont pris dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertio-butyle, éthyl-2 hexyle, isooctyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

3. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait
20 que le radical monohydroxyalkyle est le radical hydroxy-2 éthyle, hydroxy-2 propyle ou hydroxy-2 éthoxyéthyle.

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical polyhydroxyalkyle est le radical dihydroxy-2,3 propyle, dihydroxy-1,3 propyl-2 ou le reste du pentaérythritol.

25 5. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical alkoxy est le radical méthoxy, isopropoxy, butoxy ou tert-butoxy.

30 6. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical aryle est un radical phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, -OH, -NO₂, un radical alkyle inférieur, un radical trifluorométhyle ou une fonction acide carboxylique.

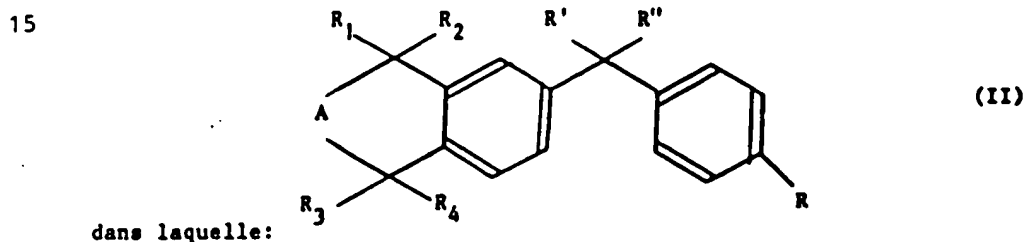
7. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical aralkyle est le radical benzyle ou phénéthyle.

8. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le reste d'un sucre dérive du glucose, du mannose, de l'érythrose ou du galactose.

9. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le reste de sucres aminés dérive de glucosamine, de galactosamine, de mannosamine ou de méglumine.

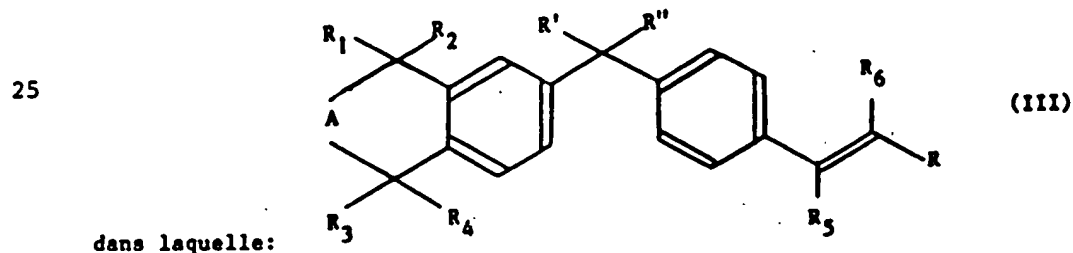
10. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que les radicaux r' et r'' pris ensemble forment, avec l'atome d'azote auquel il sont rattachés, un radical pipéridino, pipérazino, morpholino, pyrrolidino ou (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino.

11. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante:



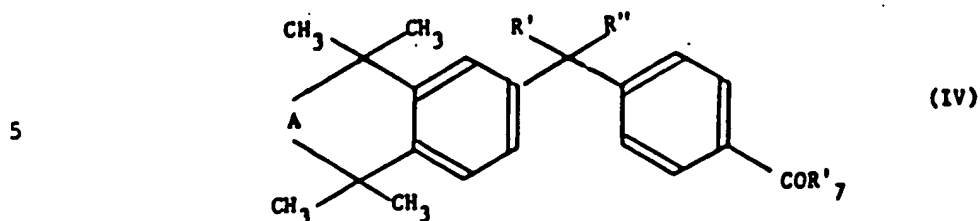
20 A, R, R_1 à R_4 , R' et R'' ont les mêmes significations que celles données à la revendication 1.

12. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante:



30 A, R, R_1 à R_6 , R' et R'' ont les mêmes significations que celles données à la revendication 1.

13. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante:

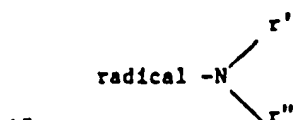


dans laquelle:

A représente le radical $\text{CH}_3\text{-CH}$ ou le radical diméthylène,

10 R' représente un radical OH et R'' représente un atome d'hydrogène ou R' et R'', pris ensemble, forment un radical oxo (=O),

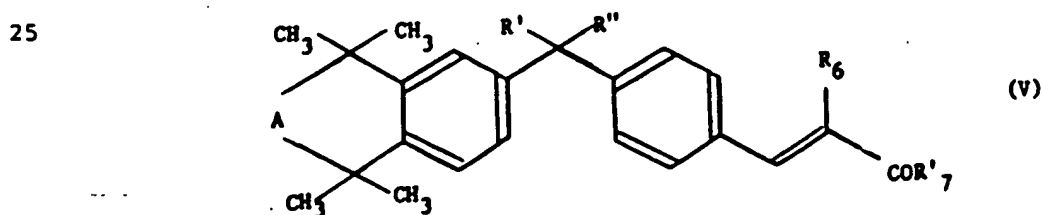
et R'7 représente un atome d'hydrogène, le radical $\text{-OR}'_8$ ou le



R'8 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

20 r' représentant un atome d'hydrogène et r'' représentant un radical alkyle inférieur, un radical phényle substitué ou r' et r'' pris ensemble forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino.

14. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 ou selon la revendication 11, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante:




30 dans laquelle:

A représente le radical $\text{CH}_3\text{-CH}$ ou le radical diméthylène,

R' représente un radical OH et R'' un atome d'hydrogène ou R' et R'', pris ensemble, forment un radical oxo (=O).

R_g représente un atome hydrogène ou un radical méthyle,

5 et R', représente -OR_g ou le radical -N 

R_g représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

10 r' représentant un atome d'hydrogène et r'' représentant un radical alkyle inférieur.

13. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisés par le fait qu'ils sont pris dans le groupe constitué par:

(1) le (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzoate de méthyle,

15 (2) l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzoïque,

(3) le (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde,

20 (4) le (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde,

(5) le (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoate de méthyle,

(6) l'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoïque,

25 (7) le (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzaldéhyde,

(8) le (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5)-1 (hydroxyméthyl-4 phényl)-1 méthanol,

(9) l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 benzoïque,

30 (10) l'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoïque.

(11) le (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoate de méthyle.

5 (12) le N-éthyl (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzamide.

(13) le N-éthyl (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzamide.

(14) le trans (méthano-3,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamate d'éthyle.

10 (15) l'acide trans (méthano-3,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamique.

(16) le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamate d'éthyle.

15 (17) l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamique.

(18) le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 α -méthyl cinnamate d'éthyle.

(19) l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 α -méthyl cinnamique.

20 (20) le trans (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 α -méthyl cinnamate d'éthyle.

(21) l'acide trans (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 α -méthyl cinnamique.

25 (22) le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 α -méthyl cinnamate d'éthyle.

(23) l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 α -méthyl cinnamique.

(24) le N-éthyl trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 α -méthyl cinnamide.

30 (25) le N-éthyl trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 α -méthyl cinnamide.

(26) le N-éthyl trans (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5)
carbonyl-4-méthyl cinnamide,

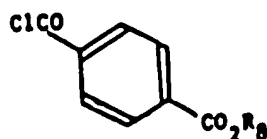
(27) le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-3,6,7,8 naphtyl-2)
hydroxyméthyl-4 cinnamate d'éthyle,

5 (28) l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-3,6,7,8
naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamique,

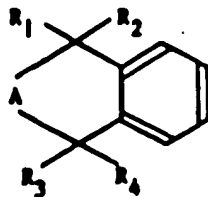
(29) 1'(hydroxy-2 éthyl)-4' pipérazino (tétraméthyl-5,5,8,8
tétrahydro-3,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzamide,

10 (30) le N-(dinitrifluorométhyl-3,5 phényl-1) (tétraméthyl-5,5,8,8
tétrahydro-3,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzamide.

16. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque
des revendications 1 à 15, caractérisé par le fait qu'il consiste à faire
réagir en milieu solvant organique dans les conditions de la réaction de
Friedel Crafts un halogénure tel qu'un chlorure d'acide correspondant à la
15 formule suivante:



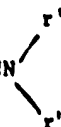
20 sur un composé aromatique de formule:



25 dans lesquelles:

A, R₁ à R₄ ont les mêmes significations que celles données à la
revendication 1, R₈ étant un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de
carbone, que l'on procède, si nécessaire à la saponification du céto-ester
obtenu en céto-acide correspondant et à la transformation subséquente dudit

céto-acide en amide correspondant par action d'une amine de formule: HN



dans laquelle:

- 5 r' et r'' ont les mêmes significations que celles données à la revendication 1, ou à la transformation subséquente dudit céto-acide en hydroxyacide ou en diol et à l'oxydation éventuelle du diol en céto-aldéhyde correspondant.

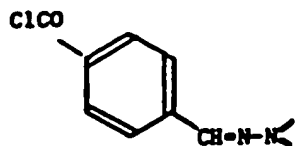
10 17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que la réaction de condensation est effectuée en présence de chlorure d'aluminium anhydre dans du dichloro-1,2 éthane à une température comprise entre 0 et 25°C sous agitation.

15 18. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que la préparation de l'amide est effectuée en présence de N,N'-carbonyl diimidazole.

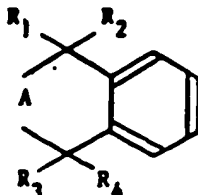
19. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que la réduction du céto-acide en hydroxy-acide correspondant est effectuée en présence de borohydrure de sodium dans le T.H.F.

20 20. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que le céto-aldéhyde est obtenu par oxydation du diol à l'aide de chlorochromate de pyridinium, ledit diol correspondant résultant d'une réaction de réduction du céto-acide en présence d'hydrure de lithium aluminium.

25 21. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle n = 0 et R=CHO, caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir en milieu solvant organique dans les conditions de la réaction de Friedel-Crafts un chlorure d'acide de formule suivante:

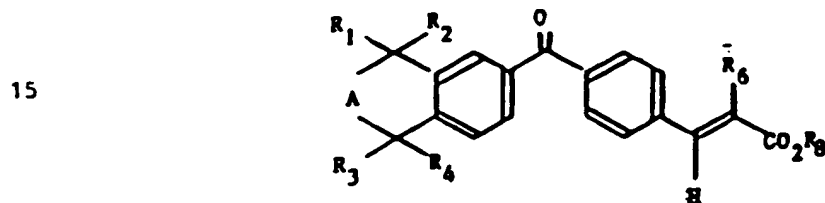


5 sur un composé aromatique de formule:



10 et que l'on procède ensuite à la libération de la fonction aldéhyde par échange avec le glyoxal pour conduire au céto-aldéhyde attendu.

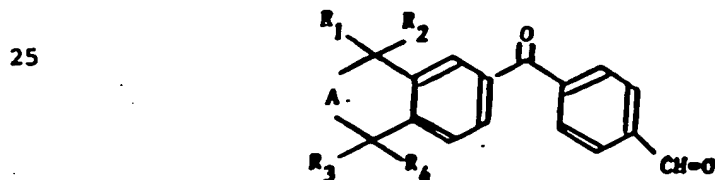
22. Procédé de préparation des composés de formule:



dans laquelle:

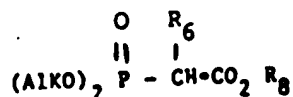
20 R_1 à R_4 , R_6 et R_8 ayant les mêmes significations qu'à la revendication 1,

caractérisé par le fait que l'on fait réagir un céto-aldéhyde tel qu'obtenu aux revendications 19 ou 20 et ayant la formule suivante:



dans laquelle:

30 A et R_1 à R_4 ont les mêmes significations qu'à la revendication 1, avec un phosphonoacétate d'alkyle de formule:



5 en présence d'hydruure de sodium dans le T.H.F et que l'on soumet le céto-
ester insaturé obtenu aux conditions conventionnelles de réaction permettant
d'accéder aux différentes significations des radicaux de la formule (I)
selon la revendication 1.

23. Médicament, caractérisé par le fait qu'il est un composé de
10 formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 ou obtenu
selon l'une quelconque des revendications 16 à 22.

24. Médicament selon la revendication 23, caractérisé par le
fait qu'il est administré à une dose journalière d'environ 2µg/kg à 2mg/kg
de poids corporel.

15 25. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle
contient dans un véhicule approprié, pour une administration par voie
entérale, parentérale, topique ou oculaire, au moins un composé de formule
(I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, ou obtenue selon l'une
quelconque des revendications 16 à 22.

20 26. Composition selon la revendication 25, caractérisée par le
fait qu'elle se présente sous une forme appropriée pour une application
topique ou oculaire et contient de 0,0005 à environ 5% en poids d'un composé
de formule (I).

25 27. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendica-
tions 1 à 15 ou obtenue selon l'une quelconque des revendications 16 à 22
pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement
des affections dermatologiques, respiratoires ainsi qu'ophtalmologiques.

30 28. Composition cosmétique pour l'hygiène corporelle et capil-
laire, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule cosmétique
approprié, au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des

revendications 1 à 15 ou obtenue selon l'une quelconque des revendications 16 à 22.

29. Composition cosmétique selon la revendication 28, caractérisée par le fait qu'elle contient le composé de formule (I) à une concentration comprise entre 0,0005 et 2% et de préférence entre 0,01 et 1% en poids.

5

p

0

2

1

0

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.